

НАУЧНЫЕ СООБЩЕНИЯ

Т.А. Бодрова^{3,4}, Д.С. Костюшев¹, Е.Н. Антонова¹, Д.А. Гнатенко¹, М.О. Бочарова¹, Ю.М. Лопухин⁶,
М.А. Пальцев⁵, С.В. Сучков²

¹ Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Российская Федерация

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Российская Федерация

³ Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики», Москва, Российская Федерация

⁴ Университет мировой политики и права Дипломатической академии МИД России, Москва, Российская Федерация

⁵ Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», Москва, Российская Федерация

⁶ Научно-исследовательский институт физико-химической медицины ФМБА РФ, Москва, Российская Федерация

Введение в предиктивно-превентивную медицину: опыт прошлого и реалии дня завтрашнего

Сегодня здравоохранение стоит на пороге больших перемен. Активное внедрение достижений геномики, протеомики, метаболомики и биоинформатики в практическую деятельность существенно расширило и продолжает расширять наше представление о патологических процессах, происходящих на уровне биоструктур. Этот прогресс в скором времени даст клиницисту возможность фокусировать внимание на доклиническом этапе заболевания, т.е. на самых ранних стадиях развития патологии. Основными звеньями работы с пациентом должны стать предикация риска заболевания, доклиническая диагностика с определением стадии и как можно более раннее таргетное фармакотерапевтическое вмешательство с целью превенции развития заболевания или его перехода в более тяжелую стадию. Эти принципы легли в основу принципиально новой стратегии «трех П»: предиктивной, превентивной и персонализированной медицины.

Ключевые слова: превенция, предикация, доклиническая диагностика, биомаркеры, геномика, протеомика, метаболомика, биоинформатика.

58

T. Bodrova^{3,4}, D. Kostushev¹, E. Antonova¹, D. Gnatenko¹, M. Bocharova¹, Y. Lopukhin⁶, M. Paltsev⁵,
S. Suchkov^{1,2}

¹ A.I. Evdokimov Moscow State Medical Stomatological University Moscow, Russian Federation

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Federation

³ National Research University «Higher School of Economics», Moscow, Russian Federation

⁴ University of World Politics and Law, The Diplomatic Academy of the Ministry of Foreign Affairs of Russian Federation, Moscow, Russian Federation

⁵ National Research Centre «Kurchatov Institute», Moscow, Russian Federation

⁶ Scientific-Research Institute of Physical Chemical Medicine Moscow, Russian Federation

Introduction into PPPM: experience of the past and tomorrow's reality

Health service today is on the verge of broad changes. The intensive practical application of the achievements of genomics, proteomics, metabolomics and bioinformatics has significantly deepened and continues to deepen our view of the pathological processes taking place at a level of biostructures. In the nearest future this progress will give medical practitioners the opportunity to focus on a subclinical stage of the disease, i.e. on the earliest stages of the pathological process. This will require the prediction of disease development risks, subclinical diagnostics with the precise staging of the pathological process, and, finally, the application as early as possible of targeted pharmacotherapeutic methods in order to prevent the manifestation of the disease or its progression into more severe stages. All these principles create the framework of a fundamentally new «3P» strategy in medicine: predictive, preventive and personalized medicine.

Key words: prevention, prediction, preclinical diagnostics, genomics, proteomics, metabolomics, bioinformatics.

Введение

В медицине на протяжении ее исторического развития основное внимание уделяли уже заболевшему человеку, делая акцент на учении о болезни (*нозологии*), и поэтому информация о здоровом человеке и т.н. *донозологических* состояниях, предшествующих болезни, оставалась в тени. Кардинальный перелом во взглядах на роль и место медицины в структуре охраны здоровья произошел на рубеже 80–90-х гг. XX века [1]. Причиной этому послужило активное внедрение в практику достижений *геномики*, *протеомики*, *метабономики* и *биоинформатики*, позволяющих проникать внутрь биоструктур и создавать в них условия для визуализации очагов поражения, скрытых от глаз клинициста [2, 3].

Тенденции развития современной медицины плотно концентрируются вокруг достижений активно разрабатываемого направления, получившего название предиктивно-превентивной и персонифицированной медицины (ПППМ) [4]. Так, Национальные институты здоровья (NIH, США) включили ПППМ в пятерку самых приоритетных областей развития медицины в XXI в., а директор NIH и основатель международной программы «Геном человека» профессор Ф.Коллинз заявил, что «...медицинская аудитория испытывает острый недостаток в развитии средств и методов предиктивной медицины...».

Концепция ПППМ заинтересовала и организаторов международных конференций, включивших профильные доклады в программы форумов по инновациям в Кембриджском и Оксфордском университетах (2010 и 2012 гг.), а также в программы 10-го Международного симпозиума по биопредикторам (Дрезден, Германия, 2011) и Первого Европейского конгресса по ПППМ, который прошел в сентябре 2011 г. в Бонне, учредив Европейскую ассоциацию по ПППМ (ЕРМА) и дав жизнь новому международному журналу.

Современная ситуация в сфере здравоохранения такова, что традиционная медицинская помощь адресована, как правило, уже заболевшему человеку. А ключевой момент — звено мониторинга индивидуального здоровья, в основе которого лежат активно разрабатываемые в мире технологии ПППМ, — попросту отсутствует. Именно это звено, основанное на доклиническом выявлении заболевания, этапе прогнозирования (предикции) и последующих превентивных мероприятий, способно реально стабилизировать показатели заболеваемости и снизить инвалидность трудоспособного населения, существенно сократив традиционно высокие расходы на лечение уже заболевших людей [5].

Для достижения вышеуказанной цели — разработки и реализации на практике концепции ПППМ — должна быть создана принципиально новая стратегия, основанная на доклиническом определении биоиндикаторов скрытой патологии задолго до реального проявления признаков болезни. Стратегия такого рода дает врачу реальную возможность вовремя принимать ПППМ-меры, персонализация которых может оказать существенное влияние на демографическую ситуацию, что, в частности, активно поддерживается и пропагандируется Еврокомиссией, Национальными институтами здоровья и Фармкомитетом США.

Таким образом, в основные задачи ПППМ входит:

- определение признаков заболевания на стадии доклинической патологии с идентификацией мишеней, адекватных для фармакопревенции;
- фармакокоррекция установленных нарушений с целью фармакопрофилактики, что относится к кате-

гории превентивных мероприятий, способствующих подавлению патологического процесса на доклинической стадии.

Фундаментальные основы предиктивной, превентивной и персонифицированной медицины

Геномика

Общие принципы построения и функционирования геномов изучает геномика, где анализируют структуру ДНК при помощи секвенирования и анализа генетических полиморфизмов, что в итоге позволяет конструировать алгоритмы для ПППМ и в дальнейшем идентифицировать фармакотерапевтические мишени с созданием на их основе средств превентивной генотерапии [6].

Протеомика

Для протеомики, которая составляет не меньшую по значимости квоту для развития ПППМ, основополагающую роль играют методы идентификации индивидуальных белков и находящихся в их составе антигенных детерминант (эпитопов). Протеомика, по сути, — продолжение функциональной геномики и одновременно вводная часть к следующему разделу — метаболомике [7].

Метабомика

Метабомика иллюстрирует функциональное состояние клетки на уровне ее метаболизма в реальном времени, требуя применения, на первый взгляд, не совсем понятного по звучанию термина «метаболома», отражающего совокупность всех метаболических путей в клетке на данный момент времени [8]. Как же осмыслить данные метабомики и, естественно, геномики и протеомики в целом?

Биоинформатика

Эту задачу призвана решать биоинформатика, применяя методы математического моделирования. Уже в ближайшее время результаты гено- и фенотипирования, подвергнутые компьютерной обработке, будут применяться в создании единых информационных баз, необходимых для биомониторинга индивидуального здоровья, т.е. в рамках задач ПППМ, базирующейся на принципах биопредикции и биопревенции с этапом доклинической диагностики [9].

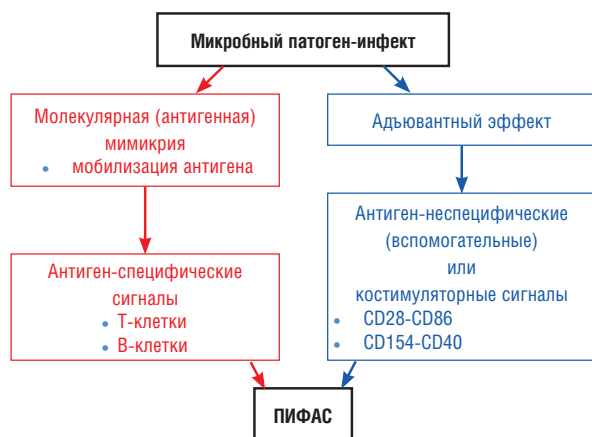
Цели, задачи и инструментарий доклинической диагностики

Основой доклинической диагностики должны стать базовые алгоритмы, которые существенно отличаются от клинического подхода, позволяя использовать структуру поликлиник для целевых обследований [10]. Что же должна делать доклиническая диагностика для решения вышеуказанных задач?

- Во-первых, уметь своевременно определять генетическую предрасположенность к возникновению конкретной патологии [11].
- Во-вторых, с высокой достоверностью определять количественный показатель риска возникновения патологии на ее доклиническом (и, как правило, бессимптомном) этапе.
- И, в-третьих, в ходе слежения за динамикой содержания биомаркеров и биопредикторов контролировать ответные реакции лиц из группы риска на фармакопревентивные мероприятия.

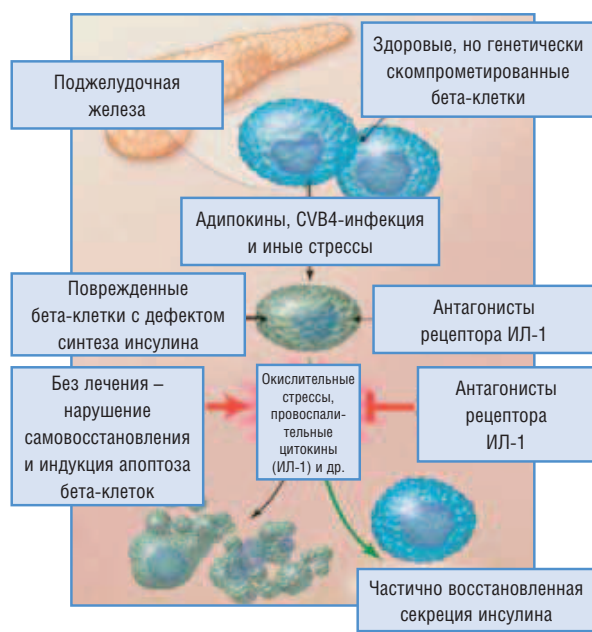
Развитие постинфекционного аутоиммунного синдрома (ПИФАС)

Первичный инфекционный патоген участвует в индукции и развитии ПИФАС двумя путями:(а) за счет ресурсов молекулярной мимикрии со стороны перекрестно-реагирующих (мимикрирующих) АГ-детерминант патогена (красные стрелки);(б) способности патогена генерировать АГ-неспецифические сигналы (синие стрелки), способствующие индукции воспалительного процесса с дальнейшим прогрессированием иммунного ответа через т.н. адьювантный эффект



А

Основные стадии развития сахарного диабета. На доклинической стадии диабета бета-клетки получают первый повреждающий стресс (далее пока неизвестно, к какому типу диабета приведут последствия этого стресса, что зависит от генетической предрасположенности организма); точка зрения на сегодня: иммуно-опосредованный (аутоагрессивный) удар приводит к повреждению бета-клеток и развитию их дисфункции при формировании сахарного диабета 1-го типа; причинные факторы, вызывающие формирование диабета 2-го типа, пока неизвестны; тем не менее, поврежденные бета-клетки в обоих случаях имеет одинаковую судьбу, ибо подвергаются действию окислительного стресса и цитокинов с цитотоксическим эффектом, что ведет в итоге к некрозу или апоптозу бета-клеток



Б

Рис. 1. А. Модель постинфекционного аутоиммунного синдрома. Б. Модель хронического заболевания аутоиммунной природы, сахарного диабета 1 типа. АГ — антиген, ИЛ — интерлейкин.

На первом этапе необходимо, используя технологию генетического полиморфизма и секвенирования ДНК, а также информацию, полученную из 3 основополагающих источников — генеалогического древа, анамнеза *morbi* и анамнеза *vita*, идентифицировать людей, предрасположенных к развитию данного заболевания, сформировав для второго этапа соответствующие группы риска. В ходе же первого этапа анализ ассоциаций геномного полиморфизма с конкретным заболеванием и разработка на этой основе комплекса превентивных мероприятий составляют геномную основу персонализированной медицины [12].

Технологически такие задачи решают с использованием микробиочипов. При этом каждая болезнь характеризуется своим «штрих-кодом» — изменением уровня транскрипции набора генов, характерного для данной нозологии. Именно поэтому микрочипы могут быть использованы для оценки динамики транскрипции генов, связанной с развитием заболевания на всех его стадиях, включая стадию доклинической патологии [13]. В результате индивидум становится обладателем информации о рисках развития у него предполагаемого заболевания, а врач с учетом результатов молекулярно-генетического анализа принимает решение о выборе превентивного протокола.

На данный момент по механизму раскрыты те заболевания, которые затрагивают кодирующую часть гена. Возможно, не меньшее число мутаций, вызывающих болезни, будет найдено и в участках регуляции транскрипции, сплайсинга и т.н. стабильности ДНК, что внесет неоценимый вклад в конструирование протоколов доклинической генодиагностики, и чему способствуют новые методы ДНК-анализа, привязанные к метагеномному скринингу. Так, например, GWAS (genome wide association studies) — полногеномный скрининг ассоциаций с помощью высокоэффективных методов ДНК-секвенирования, который рассматривает и учитывает каждого индивидума как динамическую экосистему с эндогенным микробиомом, требующим надзора [14].

Отобранные по итогам первого (молекулярно-генетического) этапа лица подвергаются обследованию с использованием целевых панелей фенотипических биомаркеров (задачи протеомики). При этом отслеживают потенциальных больных, а также лиц, предрасположенных к развитию заболевания, и/или лиц, находящихся на стадии доклинической патологии.

В качестве наиболее перспективных моделей, иллюстрирующих возможности доклинической диагностики и превентивной фармакопревенции, могут быть использованы хронические заболевания аутоиммунной природы (рис. 1 А, Б):

- рассеянный склероз (РС);
- системные аутоиммунные заболевания (системная красная волчанка и ревматоидный артрит);
- сахарный диабет 1-го типа (СД1).

К двум наиболее значимым факторам, способствующим индукции таких заболеваний, отнесены:

- генетическая предрасположенность к формированию постинфекционного аутоиммунного синдрома (ПИФАС), диктуемая локусами *HLA*;
- особенности микробиома, а именно носительство патогенов с мимикрирующим потенциалом, которые способны провоцировать развитие ПИФАС [15].

Отраслевые задачи доклинической диагностики

Рассмотрим 2 примера, наглядно иллюстрирующих возможности доклинической диагностики: СД1 и РС

(рис. 2 А, Б и рис. 3). В основе аутоиммунных заболеваний лежит универсальный дегенеративно-воспалительный процесс, состоящий из ряда основных стадий, включая стадию доклинической патологии.

- **Стадия 1 (доклиническая стадия)** — повреждение функционально значимых клеток (инсулин-продуцирующих β -клеток) в случае СД1 и миелиновой оболочки — в случае РС (олигодендроцитов и аксонов факторами смешанной природы, например патогенами с мимикрирующими свойствами) с последующим запуском механизмов аутоагрессии и развитием хронического воспаления, сопровождающегося:

- в случае СД1 — истощением популяции β -клеток и снижением уровня секреции инсулина,
- а в случае РС — демиелинизацией.

На этих стадиях определяют:

- в случае доклинической стадии СД1 — появление и рост титров антиостровковых аутоантител как важнейшего фактора биопредикции СД1;
- в случае доклинической стадии РС — продукты экспрессии мишеней геномного уровня (например, функционально значимые транскрипты) и анти-миелиновые аутоантитела с протеолитической в отношении миелина активностью (АТ-протеазы).

Это позволяет лечащему врачу работать с лицами из групп риска еще на доклинической стадии, в связи с чем совокупность данных геномики, протеомики и метабономики оказывается важным методом оценки рисков для членов семей пациентов с диагнозами СД1 и РС.

- **Стадии 2 и 3 (клинические)** — стадии клинической манифестации, ассоциированной:
- в случае СД1 — с гибелью β -клеток и прекращением секреции инсулина;
- в случае РС — с массивной демиелинизацией и нейродегенерацией.

Нами была предложена универсальная модель аутоиммунного заболевания с учетом ассоциированного с основным заболеванием ПИФАС (см. рис. 1 А) как одного из ключевых факторов, предшествующих клинической картине заболевания и способствующих его хронизации. Такая модель значительно облегчает поиск и определение биопредикторов хронизации, необходимых для формулировки прогноза и разработки протоколов фармакопревенции [16].

На сегодняшний день достаточно хорошо определены почти все гены, мутации в которых увеличивают риск развития СД1, а именно следующие локусы:

- обеспечивающий защиту β -клеток от апоптоза — *TNFAIP3*;
- отвечающий за секрецию инсулина и его метаболизм — *INS*;
- контролирующей состояние иммунитета и отвечающей за риски развития ПИФАС — *ERBB3*, *PTPN22*, *IL2RA*, *SH2B3*, *PTPN2*, *CTLA4* и др.;
- *DR4* — влияющий на процессы синтеза антиинсулиновых аутоантител и формирования синдрома инсулинорезистентности;
- *DR3* — влияющий на процессы биосинтеза антиостровковых аутоантител и тем самым способствующий формированию доклинической картины ПИФАС;
- *DQ* — определяющий риски аутоагрессии, ассоциируемой с СД1, и способствующий таким образом формированию ПИФАС (в частности, *DR3-DQ2* и *DR4-DQ8*);
- *DR2*, *DR6*, *DR7* — диабетопротективные локусы.

Наиболее информативными из списка генетическими маркерами СД1 являются *HLA*-локусы, опреде-



Рис. 2. А. Модель развития аутоиммунного заболевания. Б. Стадии развития сахарного диабета (СД) 1 типа. НТГ — нарушенная толерантность к глюкозе.

ленные комбинации которых способствуют формированию доклинической картины ПИФАС как биопредиктора СД1.

К не менее значимым факторам предикции СД1 относится сфера протеомики. Так, наличие и положительная динамика титров циркулирующих в крови антиостровковых и иных аутоантител, дают возможность предсказывать развитие СД1 у серопозитивных лиц-носителей с вероятностью 65–70%. А появление антител к двум или более островковым аутоантигенам значительно достовернее иллюстрируют риски перехода доклинической стадии в «болезнь», чем высокие титры антител к отдельно взятому антигену.

К генам, мутации которых являются факторами предрасположенности к РС, относятся:

- гены иммунной системы (*DRB1*, *OPN*, *CD44*, *CD24*, *CCR 5oe 32*);
- гены, ответственные за метаболизм миелиновых белков (*MBP*, *CTLA4*, *ICAM1*);
- гены, контролирующие секрецию провоспалительных цитокинов (*TGFB1*, *TNF*) и др.

Еще более информативны некоторые комбинации генов, ассоциированные с развитием РС, а именно:

- *509 TGFB1*, *C DRB*18(3)*, *CTLA4*G*;
- *238TNF*B1*, *308TNF*A2*, *CTLA4*G*.

Такие комбинации способствуют формированию картины ПИФАС (см. рис. 1 А) на доклинической стадии, что

Современная модель патогенеза РС

Доклиническая стадия:

- у генетически предрасположенного индивидуума мимикрирующие с миелиновыми аутоАГ микробные АГ активируют АПК через TPP (TLRs), что ведет к индукции и прогрессированию аутоиммунного хронического воспаления;
- формируемый иммунорегуляторный дефект (снижение уровня Treg Лц) обуславливает персистирующее образование АР-ЦТЛ и аутоАТ, т.е. самоподдержание хронического аутоиммунного воспаления с демиелинизацией.

Стадия клинической манифестации:

- активированные миелин-адресованные АР-ЦТЛ мигрируют в область ЦНС, где распознают аутоАГ, презентируемый АПК микроглии; воспаление под-держивается также секрецией Th1-Лц цитокинов, запускающих воспалительный каскад;
- самоподдержание процесса хронического воспаления обеспечивается природными механизмами, включающими в себя АР-ЦТЛ, секретирующих Th3 или Tr1 Т-Лц, аккумулируемых в ЦНС и подавляющих (красные стрелки) провоспалительные АР-Т-Лц (зеленые стрелки).

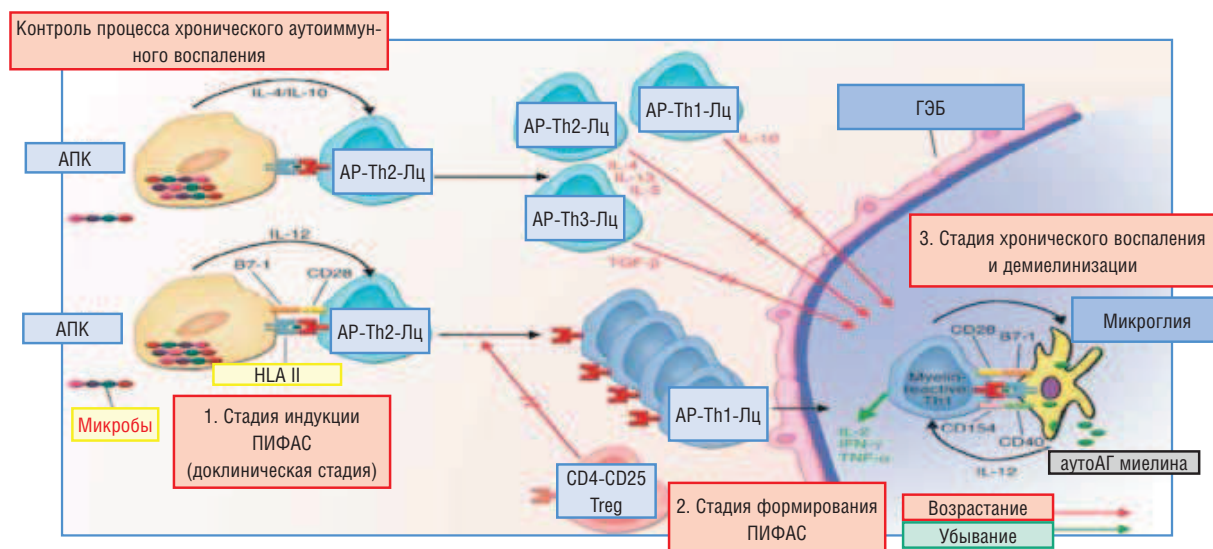


Рис. 3. Современная модель патогенеза рассеянного склероза (РС). АПК — антиген-презентирующий комплекс, АутоАГ — аутоантигены, ГЭБ — гематоэнцефалический барьер, ПИФАС — постинфекционный аутоиммунный синдром, Treg — Т-регуляторные клетки, IL-12 — интерлейкин-12, IFN-γ — интерферон-γ, TNF-α,β — фактор некроза опухоли-α,β, АР-Лц — аутореактивные лейкоциты, HLA — человеческий лейкоцитарный антиген.

может служить весьма информативным биопредиктором демиелинизации.

Не менее важным методом оценок рисков являются аутоантитела к основному белку миелина (ОБМ), в особенности те, которые обладают протеолитической активностью в отношении основного белка миелина как аутоантигенного субстрата (АТ-протеазы), демонстрируя достоверную корреляцию:

- с конкретным типом течения заболевания;
- с масштабом инвалидизации пациента (на основе анализа шкалы EDSS).

При этом АТ-протеазы впервые регистрируют на доклинических стадиях демиелинизации (за 1–2 года до появления первых МРТ-признаков РС) [17].

Сочетанное гено- и фенотипирование лиц из групп риска на биопредикторы обеих категорий (геномики и протеомики одновременно) существенно повышает предиктивный индекс (до 85–90%), облегчая селекцию лиц из групп риска для последующей фармакопревенции [18].

Отраслевые задачи превентивной фармакотерапии

При построении стратегии и тактики фармакопревенции заболеваний аутоиммунной природы врач должен учитывать 2 основополагающих момента, составляющих основу доклинической диагностики, а именно:

- необходимость приостановки/блокады аутоагрессии;
- восстановление морфофункционального ресурса ткани.

Сохранность структурной архитектоники и функций пораженной ткани может быть достигнута с использованием:

- клеточной и/или генной трансплантации;
- фармакоконструкций с регенераторным и/или репаративным потенциалом;
- стволовых клеток, включая технологию трансдифференцировки [19].

И, наконец, принципиально новая стратегия — использование АТ-протеаз в качестве инструментов фармакопревенции, тем более что АТ-протеазы возможно перепрограммировать в целях оптимизации их лечебного эффекта на различных стадиях заболевания.

Перспективы предиктивной, превентивной и персонифицированной медицины как глобального инструмента реструктуризации всей системы здравоохранения

Реализация программы ПППМ потребует технологии правильной интерпретации результатов перед тем, когда существующая модель взаимодействия лечащего врача и пациента постепенно будет вытесняться моделью «медицинский советник—здоровый человек». Именно

по этой причине очевидна еще одна необходимость — потребность в организации комплексных (исследовательских, клинических и учебно-образовательных) проектов в сфере ПППМ, раскрывающих содержание нового направления, поскольку только системный подход к формированию инновационной инфраструктуры, ориентированной на алгоритмы предикции и превенции, внесет существенный вклад в модернизацию здравоохранения.

Ориентировочные расчеты показывают, что лица, которые находятся под регулярным наблюдением, позволяющим обнаружить патологические сдвиги на доклинических этапах болезни, и по отношению к которым принимают меры по их своевременному устранению, получают дополнительно не менее 8–15 лет полноценной и активной трудоспособности к общей продолжительности жизни. Это позволит обществу и государству экономить на каждом таком индивидууме от нескольких тысяч до нескольких десятков тысяч долларов США ежегодно. А широкое внедрение ПППМ с обязательным этапом доклинической диагностики в медицинскую практику позволит достичь социальной экономии, исчисляемой десятками миллиардов долларов США в год на каждом миллионе лиц, находящихся под профилактическим наблюдением [20].

В связи с этим одной из приоритетных составляющих в сфере инноваций в числе прочих следует считать развитие профилактического направления медицинской помощи. В основе данного подхода должны лежать постулаты, которые изменят саму культуру и ментальность общества. В первую очередь, это осознание ответственности человека за свое здоровье и здоровье своих детей, активное участие населения в проводимых медицинскими учреждениями профилактических мероприятиях по укреплению общественного здоровья и биобезопасности страны [21].

Вместе с тем идеи ПППМ сегодня не могут быть реализованы среди всех групп населения страны, поскольку в силу своей ресурсоемкости ПППМ требует больших финансовых вливаний, в т.ч. и со стороны пациента. Поэтому без государственной и гражданской поддержки подобная национальная идея останется без должного внимания, несмотря на всю свою перспективность и социальную направленность.

Реализация данного проекта требует решения нескольких первоочередных задач. Во-первых, это создание нормативно-правовой базы, которая будет отвечать всем запросам общества по охране индивидуального здоровья — регламент госгарантий системе ПППМ. Во-вторых, каналы финансирования отрасли, включающие в себя как государственные, так и частные источники. В-третьих, нормы регулирования отношений врача и пациента. И, наконец, система ознакомления с новой дисциплиной в структуре здравоохранения.

Кроме того, в силу новизны данного направления, стоит не только совершенствовать, но и радикально менять систему подготовки медицинских кадров, качественно меняя уровень квалификации и расширяя технологический спектр предоставляемых населению услуг, а также разрабатывая принципиально новые подходы к формированию академических школ нового поколения в целом.

Местом реализации и разработки данной стратегии могут стать кафедры, а позднее — факультеты ПППМ на базе ведущих медицинских вузов, поликлинических и консультативно-диагностических центров страны, ранее имевших опыт профилактической работы. При этом стоит помнить, что для выхода из кризиса мало одних лишь организационно-финансовых мер. Необходимо целостное изменение всей идеологии здравоохранения, в т.ч. идеологии, напрямую затрагивающей систему подготовки профессиональных медицинских кадров нового поколения.

Заключение

В настоящее время мы находимся на грани глобальных перемен, которые иллюстрируют переход от системы здравоохранения, ориентированной на лечение заболеваний, к системе, сосредоточенной на защите индивидуального здоровья путем управления собственным. Не исключено, что следующие поколения будут говорить о XXI в. как о времени, когда лечение стало превентивным и персонифицированным, а его результаты — предсказуемыми и гарантированными.

REFERENCES

1. Ray R. The future of medicine. *Am. J. Med.* 2012; 125 (3): 236–239.
2. Jones T, Price P. Development and experimental medicine applications of PET in oncology: a historical perspective. *Lancet Oncol.* 2012 Mar; 13 (3): 116–125.
3. Patel N.R., McPhail M.J., Shariff M.I., Keun H.C., Taylor-Robinson S.D. Biofluid metabolomics using (1)H NMR spectroscopy: the road to biomarker discovery in gastroenterology and hepatology. *Exp. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2012 Apr; 6 (2): 239–251.
4. Henderson J. Health economics and Policy. *Cincinnati, Ohio: South-Western College publishing.* 1999. P. 1–30, 290–321, 378–414.
5. Hood L., Balling R., Auffray C. Revolutionizing medicine in the 21(st) century through systems approaches. *Biotechnol. J.* 2012; 002/biot.201100306.
6. Tran B., Dancy J.E., Kamel-Reid S., McPherson J.D., Bedard P.L., Brown A.M., Zhang T., Shaw P., Onetto N., Stein L., Hudson T.J., Neel B.G., Siu L.L. Cancer genomics: technology, discovery, and translation. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30 (6): 647–660.
7. Hagmann H., Thadhani R., Benzing T., Karumanchi S.A., Stepan H. The promise of angiogenic markers for the early diagnosis and prediction of preeclampsia. *Clin. Chem.* 2012; 58 (5): 837–845.
8. Moons K.G., Kengne A.P., Woodward M., Royston P., Vergouwe Y., Altman D.G., Grobbee D.E. Risk prediction models: I. Development, internal validation, and assessing the incremental value of a new (bio)marker. *Heart.* 2012; 98 (9): 683–690.
9. Moons K.G., Kengne A.P., Grobbee D.E., Royston P., Vergouwe Y., Altman D.G., Woodward M. Risk prediction models: II. External validation, model updating, and impact assessment. *Heart.* 2012; 98 (9): 691–698.
10. Saubermann A.J., Lagasse R.S. Prediction of rate and severity of adverse perioperative outcomes: «normal accidents» revisited. *Mt. Sinai J. Med.* 2012; 79 (1): 46–55. doi: 10.1002/msj.21295.
11. Farra N., Manickaraj A.K., Ellis J., Mital S. Personalized medicine in the genomics era: highlights from an international symposium on childhood heart disease. *Future Cardiol.* 2012; 8 (2): 157–160.
12. Suchkov S.V., Martynov L.A., Vinokurov I.A., Kostyushe D.S., Andreeva A.A., Gadzhieva S.I., Gnatenko D.A., Shonfild I., Lopukhin Yu.M., Notkins A., Pal'tsev M.A. *Efferentnaya i fiziko-khimicheskaya meditsina — Efferent and physico-chemical medicine.* 2010; 63–74.
13. Maeng J.H., Lee B.C., Ko Y.J., Cho W., Ahn Y., Cho N.G., Lee S.H., Hwang S.Y. A novel microfluidic biosensor based on an elec-

- trical detection system for alpha-fetoprotein. *Biosens Bioelectron.* 2008; 23 (9): 1319–1325. Epub 2007 Dec 5.
14. Stewart S.E., Yu D., Scharf J.M., Neale B.M., Fagerness J.A., Mathews C.A., Arnold P.D., Evans P.D., Gamazon E.R., Osiecki L., McGrath L., Haddad S., Crane J., Hezel D., Illman C., Mayerfeld C., Konkashbaev A., Liu C., Pluzhnikov A., Tikhomirov A., Edlund C.K., Rauch S.L., Moessner R., Falkai P., Maier W., Ruhrmann S., Grabe H.J., Lennertz L., Wagner M., Bellodi L., Cavallini M.C., Richter M.A., Cook E.H. Jr., Kennedy J.L., Rosenberg D., Stein D.J., Hemmings S.M., Lochner C., Azzam A., Chavira D.A., Fournier E., Garrido H., Sheppard B., Umana P., Murphy D.L., Wendland J.R., Veenstra-Vanderweele J., Denys D., Blom R., Deforce D., Van Nieuwerburgh F., Westenberg H.G., Wälitz S., Egberts K., Renner T., Miguel E.C., Cappi C., Hounie A.G., Conceicao do Rosario M., Sampaio A.S., Vallada H., Nicolini H., Lanzagorta N., Camarena B., Delorme R., Leboyer M., Pato C.N., Pato M.T., Voyiakiak E., Heutink P., Cath D.C., Posthuma D., Smit J.H., Samuels J., Bienvenu O.J., Cullen B., Fyer A.J., Grados M.A., Greenberg B.D., McCracken J.T., Riddle M.A., Wang Y., Coric V., Leckman J.F., Bloch M., Pittenger C., Eapen V., Black D.W., Ophoff R.A., Strengman E., Cusi D., Turiel M., Frau F., Macciardi F., Gibbs J.R., Cookson M.R., Singleton A., Hardy J., Crenshaw A.T., Parkin M.A., Mirel D.B., Conti D.V., Purcell S., Nestadt G., Hanna G.L., Jenike M.A., Knowles J.A., Cox N., Pauls D.L. Genome-wide association study of obsessive-compulsive disorder. *Mol. Psychiatry.* 2012; doi: 10.1038/mp.2012.85.
 15. Pal'tsev M.A., Cherepakina N.E., Shoenfeld Y., Shogenov Z.S., Tabaksoeva Zh.A., Agirov M.M., Suchkov S.V. Post-infection clinico-immunologic syndrome: fundamentals of etiopathogenesis and immunogenodiagnostic strategy *Vestn. Ross. Akad. Med. Nauk.* 2009; 10: 25–31.
 16. Suchkov S., Kostushev D., Gnatenko D., Gadzhieva S. and Paltsev M. Preclinical and predictive algorithms in monitoring patients with autoimmune diseases and their relatives-at-risk. Autoimmune disorders — current concepts and advances from bedside to mmechanistic insights. Fang-Ping Huang (ed.). 2011. ISBN: 978-953-307-653-9, InTech.
 17. Kostushev D., Tsarev I., Gnatenko D., Paltsev M., Suchkov S. Myelin-associated serological targets as applicable to diagnostic tools to be used at the preclinical and transient stages of multiple sclerosis progression. *Open J. Immunol.* 2011; 1 (3): 80–86. doi:10.4236/oji.2011.13010 Copyright.
 18. Kelloff G.J., Sigman C.C. Cancer biomarkers: selecting the right drug for the right patient. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2012; 11 (3): 201–214.
 19. Robinton D.A., Daley G.Q. The promise of induced pluripotent stem cells in research and therapy. *Nature.* 2012; 481 (7381): 295–305.
 20. Sheiman I., Shishkin S. New challenges and new objectives problems of economic transition. *Russian Health Care.* 2010; 52 (12): 4–49.
 21. Pozgar, George D. Legal aspects of health care administration. 10th ed. N.-Y. 2007. Chapter 21.

FOR CORRESPONDENCE

Bodrova Tatiana Aleksandrovna, Master of Science, Researcher of National Research University «Higher School of Economics»
Address: 101000, Moscow, Myasnitskaya St., 20, **tel.:** (495) 771-32-32, **fax:** (495) 628-79-31; **e-mail:** tatianabodrova@gmail.com
Kostushev Dmitry Sergeevich, Intern Researcher of Department of Pathology I.M. Sechenov First Moscow State Medical University.

Address: 119991, Moscow, Trubetskaya St., 8/2; **e-mail:** dkostushev@gmail.com

Antonova Helena Nikolaevna, Intern Researcher of Department of Pathology I.M. Sechenov First Moscow State Medical University.

Address: 119991, Moscow, Trubetskaya St., 8/2; **tel.:** (495) 609-67-00

Gnatenko Dmitry Aleksandrovich, Intern Researcher of Department of Pathology I.M. Sechenov First Moscow State Medical University.

Address: 119991, Moscow, Trubetskaya St., 8/2; **e-mail:** gnatenkodmitrij@gmail.com

Bocharova Mariya Olegovna, Intern Researcher of Department of Pathology I.M. Sechenov First Moscow State Medical University.

Address: 119991, Moscow, Trubetskaya St., 8/2; **e-mail:** maria.bocciarova@gmail.com

Pal'tsev Michael Aleksandrovich, PhD, the Academician of the Russian Academy of Medical Sciences, Deputy Director for Medical-Biological Research, Research Center «Kurchatov Institute»

Address: 123182, Moscow, Academician Kurchatov Square, 1; **tel.:** (499) 196-95-39

Lopoukhin Yuri Mikhailovich, PhD, Academician of the Russian Academy of Medical Science, Honorary Director of Scientific Research Institute of Physical-Chemical Medicine

Address: Moscow, Malaya Pirogovskaya 1a; **tel.:** (499) 246-45-16, **e-mail:** yuri.lopukhin@ripcm.org.ru

Suchkov Sergei Viktorovich, PhD, Professor of Department of Pathology I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Professor of Department of A.I. Evdokimov Clinical Immunology,

Address: 119991, Moscow, Trubetskaya St., 8/2; **tel.:** (495) 708-31-56; **e-mail:** ssuchkov57@gmail.com